

Mirabegroni

Betmiga 25 mg ja 50 mg depottabletti, Astellas Pharma Europe B.V.

Mirabegroni on yliaktiivisen virtsarakon oireenmukaiseen hoitoon tarkoitettu lääkeaine, jonka vaikutusmekanismi poikkeaa antikolinergisistä virtsatiepasmolyyteistä. Siten myös sen haittavaikutusprofiili on erilainen. Lääkettä otetaan suun kautta yksi 50 mg:n tabletti vuorokaudessa.

Yliaktiivinen virtsarakko on idiopaattinen oireyhtymä, jossa virtsarakon detrusor-lihas on yliherkkä ja toimii yliaktiivisesti. Potilailla esiintyy tiettyjä sairauden oireita eri yhdistelminä: äkillistä virtsapakkoa, virtsan pakkokarkailua, tihentynyttä virtsaamistarvetta (yli 8 virtsaamiskertaa/vrk) ja/tai yöllisiä virtsaamiskertoja vähintään kaksi yössä. Oireyhtymän vallitsevuus lisääntyy iän myötä.

Yliaktiivisen virtsarakon diagnostiset kriteerit eivät ole vakiintuneita. Lieviä oireita hoidetaan ensisijaisesti elintapamuutoksilla, rakon koulutuksella ja lantionpohjan lihasharjoituksilla. Mikäli lääkkeetön hoito katsotaan riittämättömäksi, voidaan turvautua yliaktiivisen rakon oireenmukaiseen lääkahoitoon.

Yliaktiivisen virtsarakon lääkeshoidossa on käytetty muun muassa muskariinireseptoreja salpaavia, antikolinergisiä lääkeaineita. Suomessa käytössä ovat olleet darifenasiini, fesoterodiini, solifenasiini, oksibutiini, tolterodiini ja trospiumkloridi. Antikolinergien käyttöön voi kuitenkin liittyä systeemisiä haittavaikutuksia, kuten suun kuivumista ja ummetusta. Ikääntyneillä riski antikolinergien systeemisille haittavaikutuksille on suurentunut.

Mirabegroni on uusi lääkeaine aikuisten yliaktiivisen virtsarakon oireenmukaiseen hoitoon. Sitä on saatavana depottabletteina (25 mg ja 50 mg), ja suositusannos on yksi 50 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa suun kautta. Pienempi 25 mg:n päiväannos voi tarvittaessa tulla kyseeseen potilailla, joilla on munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä. Tällöin sopiva annostus tulee kuitenkin tarkistaa valmisteyhteenvedosta toimintahäiriön aste ja muut potilaan käyttämät lääkitykset huomioiden. Mirabegronin tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, vaikea maksan vajaatoiminta, vakava ja hallitsematon hypertensio tai pidentynyt QT-aika. Siten lääkettä ei suositella lainkaan käytettäväksi näille potilasryhmille.

Farmakologia

Mirabegroni on tehokas ja selektiivinen beeta-3-adrenergisen reseptorin agonisti. Se kiinnittyy rakon lihassoluissa oleviin beeta-3-reseptoreihin ja aktivoi niitä. Eläinmalleissa tämän on todettu rentouttavan virtsarakon lihaksistoa, parantavan rakon toimintaa ja muuttavan rakon supistumistapaa niin, että rakon supistelu ja virtsaamistiheys vähenevät.

Mirabegroni imeytyy suun kautta oton jälkeen nopeasti, ja sen hyötyosuus on annosriippuvainen. Mirabegroni jakautuu elimistöön laajasti, ja sen aktiivinen kuljetus ja metabolia tapahtuvat useiden eri reittien kautta. Mirabegroni on esimerkiksi CYP3A4:n, CYP2D6:n ja P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Potilaan munuaisten ja maksan toiminnassa normaalisti mirabegronin annosta ei tarvitse muuttaa, kun sitä käytetään samanaikaisesti CYP2D6:n, CYP3A4:n tai P-gp:n toimintaan terapeuttisin annoksin vaikuttavan lääkeaineen kanssa. Kliinisesti merkittävä mirabegronipitoisuuden nousu on kuitenkin mahdollista, jos potilaalla on vahvasti CYP3A4:n tai P-gp:n toimintaa estävän lääkityksen lisäksi munuaisten tai maksan toimintahäiriö. Tällöin pienempi 25 mg:n päiväannos voi tulla kyseeseen vain tarkasti valikoiduilla potilailla.

Mirabegroni on heikko P-gp:n estäjä ja kohtalaisen voimakas CYP2D6:n estäjä. Varovaisuutta tulee noudattaa käytettäessä mirabegronia samanaikaisesti pääasiassa CYP2D6:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden tai P-gp:n substraattien kanssa, koska kyseisten lääkeaineiden pitoisuudet plasmassa voivat nousta.

Teho

Mirabegronia on tutkittu kolmessa III-vaiheen satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumekontrolloidussa tutkimuksessa. Näihin osallistui 4 611 potilasta, joilla oli ollut yliaktiivisen virtsarakon oireita ilman ponnistusinkontinenssia vähintään 3 kuukauden ajan. Potilaat olivat iältään 18–95-vuotiaita (keski-ikä 59 vuotta). Heistä 72 % oli naisia ja 52 % oli aiemmin saanut antikolinergistä lääkitystä yliaktiivisen virtsarakon oireiden hoitoon. Lähtötilanteessa potilailla oli virtsaamiskertoja keskimäärin 12 päivässä ja tutkimuksesta riippuen 60–70 %:lla potilaista esiintyi inkontinenssia (keskimäärin 2–3 kertaa päivässä).

Potilaat saivat päivittäin joko mirabegronia (25 mg, 50 mg tai 100 mg) tai lumelääkettä. Tehon pääasiallisena mittana oli muutos päivittäisten virtsaamiskertojen määrässä 3 hoitokuukauden jälkeisten virtsaamispäiväkirjamerkintöjen perusteella todettuna. Tutkimusten yhdistetyssä analyysissä 50 mg mirabegronia vähensi virtsaamiskertojen määrää keskimäärin 1,8 päivässä. Ero lumehoitoon verrattuna oli 0,6 virtsaamiskertaa päivässä ja siten tilastollisesti merkitsevä.

Inkontinenssioireisten potilaiden alaryhmäanalyysissä päävastemuuttujana oli inkontinenssitapahtumien määrässä tapahtunut muutos. 50 mg mirabegronia vähensi inkontinenssitapahtumien määrää keskimäärin 1,5 päivässä, ja tilastollisesti merkitsevä ero lumehoitoon verrattuna oli 0,4 inkontinenssitapahtumaa päivässä.

Haittavaikutukset

12 viikkoa kestäneissä kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa yleisin 50 mg:n mirabegroniannosten käyttöön liitetty haittavaikutus oli takykardia (sydämen tiheilyntisyys), jota esiintyi hieman yli yhdellä henkilöllä sadasta, ja virtsatieinfektiot, joita esiintyi hieman alle kolmella henkilöllä sadasta. Vakaviin mutta melko harvinaisiin mirabegronin haittavaikutuksiin kuuluu sydämen eteisvärinä, jota tutkimuksissa esiintyi kahdella potilaalla tuhannesta.

Pohdinta

Teholtaan mirabegroni on jonkin verran lumetta parempi yliaktiivisen virtsarakon oireiden hoidossa. Sen vaikutusmekanismi poikkeaa antikolinergisesti vaikuttavista yliaktiivisen rakon lääkeshoidoista. Siten se voi toimia hyvänä uutena hoitovaihtoehtona potilailla, joilla lääkkeetön hoito katsotaan riittämättömäksi ja jotka saavat tai joilla on odotettavissa haittavaikutuksia antikolinergisesti vaikuttavista yliaktiivisen rakon lääkeshoidoista.

Päivi Ruokonieni

*LL, klinisen farmakologian ja lääkeshoidon erikoislääkäri
Ylilääkäri, Fimea*

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkoledessä 26.3.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Khullar V, ym. Efficacy and tolerability of mirabegron, a $\beta(3)$ -adrenoceptor agonist, in patients with overactive bladder: results from a randomised European-Australian phase 3 trial. *Eur Urol* 2013; 63(2): 283–95.

Nitti VW, ym. Results of a Randomized Phase III Trial of Mirabegron in Patients with Overactive Bladder. *J Urol* 2012; Epub ahead of print.

ClinicalTrials.gov. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Placebo Controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of the Beta-3 Agonist Mirabegron (25 mg qd and 50 mg qd) in Subjects With Symptoms of Overactive Bladder. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00912964. www.clinicaltrials.gov.

HYVÄ TIETÄÄ

Betmiga-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 20.12.2012. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilausunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.
